

FUTURO DE LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON ANTAGONISTAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS.

(Future Of Antagonist Maintenance Programmes In The Treatment Of Opiate Dependence)

José Martínez-Raga¹, Gaspar Cervera Martínez², Luis San Molina³, Bartolomé Pérez Gálvez⁴, Miguel Castellano⁴, Juan Carlos Valderrama⁵

1 Unidad de Conductas Adictivas del Área 9 de Valencia.
Consellería de Sanidad, Generalidad Valenciana.

2 Hospital Clínico Universitario. Consellería de Sanidad, Generalidad Valenciana.

3 Benito Menni CASM

4 Dirección General de Drogodependencias. Consellería de Bienestar Social, Generalidad Valenciana.

5 Fundación de Ayuda contra la Drogadicción.

Correspondencia a:

Dr. José Martínez Raga
Unidad de Conductas Adictivas del Área 9
Centro de Salud San Marcelino
C/San Pío X, nº 33
46017 Valencia
Tel. 963789496
Fax 963788254
e-mail: j.martinez-raga@airtel.net

RESUMEN

Introducción: El tratamiento con naltrexona, constituye una de las alternativas dentro de los programas de prevención de recaídas en la dependencia de opiáceos.

Objetivo: Se revisan las características farmacológicas de la naltrexona y los aspectos clínicos de su administración en el tratamiento de dependientes de opiáceos, junto con los factores que pueden ayudar a mejorar la eficacia de los programas de mantenimiento con naltrexona.

Resultados: La naltrexona, a dosis de 50 mg, bloquea los efectos farmacológicos y subjetivos de los opiáceos. Es habitualmente bien tolerada, provoca pocos efectos secundarios y por lo general leves, siendo las reacciones adversas graves infrecuentes. Problemas de adherencia terapéutica y cumplimiento de la medicación en los programas de mantenimiento con naltrexona han causado que, a pesar de sus diversas ventajas aparentes, su utilización en la práctica clínica haya permanecido bastante limitada. Como parte de un programa estructurado, la naltrexona parece ser eficaz, particularmente en grupos de pacientes específicos con alta motivación o con un buen apoyo familiar.

Conclusiones: Una evolución favorable en un programa de mantenimiento con naltrexona requiere una relación terapéutica positiva, la monitorización cuidadosa del cumplimiento con la medicación y la utilización de intervenciones psicosociales adecuadas.

Palabras clave: naltrexona; dependencia de opiáceos; farmacología.

ABSTRACT

Introduction: Treatment with naltrexone constitutes one of the alternatives among relapse prevention programmes for opiate dependence.

Objective: The pharmacological characteristics of naltrexone and the clinical aspects of its administration in the treatment of opiate dependent patients, together with the factors that may help increase the efficacy of naltrexone maintenance programmes are reviewed.

Results: Naltrexone, at doses of 50 mg, blocks the pharmacological and subjective effects of opiates. It is usually well tolerated, provoking few and generally mild

side-effects; adverse reactions are very rare. Problems with therapeutic adherence and medications compliance in naltrexone maintenance programmes have caused that, despite its various apparent advantages, its use in clinical practice remains quite limited. As part of a structured programme, naltrexone seems to be efficacious, particularly in specific groups of patients with high motivations or a good family support.

Conclusions: Therefore, a favourable outcome in naltrexone maintenance programmes requires a positive therapeutic relationship, careful monitorization of medication compliance and the use of adequate psychosocial interventions.

Key words: naltrexone; opioid-related disorders; pharmacology.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con un antagonista opiáceo, y particularmente con naltrexona, constituye una de las alternativas dentro de los programas de deshabituación y de prevención de recaídas. Los antagonistas opiáceos serían, al menos en teoría, una terapia ideal para el abordaje de los pacientes dependientes de heroína. El objetivo es conseguir el bloqueo de los efectos del opiáceo exógeno que se consume, con lo que teóricamente se facilita la extinción del deseo condicionado por el refuerzo positivo que provoca la sustancia, y por ello una extinción gradual de la conducta de auto-administración del opiáceo (1, 2). Es decir, en pacientes que estén tomando naltrexona y que hagan algún consumo de opiáceos la ausencia de efectos reforzantes facilitaría la extinción de las asociaciones entre consumo de la sustancia, estímulos relacionados con la misma y las sensaciones de "craving". Todo ello, sin capacidad de generar dependencia por carecer de propiedades reforzantes (3).

La naltrexona fue aprobada para su uso en el tratamiento de la dependencia de opiáceos por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos en 1984. En España se ha utilizado de forma controlada para esta indicación desde 1986, siendo comercializada para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en 1989 (4). Más recientemente, en 1995, se ha aprobado su indicación para la prevención de recaídas en la dependencia de alcohol. También se ha sugerido la utilidad de la naltrexona en otras patologías como es el caso de la bulimia nerviosa (5), las conductas autolíticas, tanto en niños como en adultos, (6), el juego patológico o en otros trastornos del control de impulsos (7, 8), o la dependencia de nicotina (9).

La naloxona es otro antagonista opiáceo usado habitualmente en la práctica clínica, si bien con fines terapéuticos distintos ya que es utilizada para revertir la sobredosis de opiáceos por tener una semivida más corta (30 min.-1 h) que la naltrexona y ser utilizada por vía parenteral. Más recientemente se ha sintetizado otro antagonista opiáceo puro de vida media larga, el nalmefeno que es estructuralmente similar a la naltrexona, y carece de actividad agonista y de potencial de abuso (10). Posee además una baja toxicidad hepática y una alta biodisponibilidad por vía oral. El nalmefeno, administrado por vía intravenosa, parece ser más eficaz que la naloxona en la sobredosis de opiáceos (11). Así mismo, un reciente estudio doble-ciego y controlado con placebo en el que se evaluaba la seguridad y la eficacia del nalmefeno en la dependencia alcohólica se ha mostrado que el fármaco es efectivo, administrado por vía oral en la prevención de recaídas al alcoholismo con un perfil de efectos secundarios aceptable (12).

A pesar de las diversas ventajas aparentes, la naltrexona, sobre la que nos vamos a centrar en la presente revisión, no ha satisfecho todas las expectativas que en principio se le suponían. Así, la utilización de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos es limitada en comparación con otros tratamientos como es el caso de la metadona (13, 14). Esto a su vez se ve reflejado en el reducido número de trabajos de investigación publicados en años recientes. En este artículo junto con una revisión de las características farmacológicas de la naltrexona y de los aspectos clínicos de la administración de este medicamento en la prevención de recaídas de dependientes de opiáceos. Se prestará particular atención a los factores que pueden ayudar a mejorar la eficacia de los programas de mantenimiento con naltrexona.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA NALTREXONA

Mecanismo de acción

La naltrexona, que fue sintetizada en 1963, es un antagonista competitivo puro, principalmente de los receptores opiáceos μ , y en menor medida de los receptores kappa y delta (15). Administrada por vía oral precipita un síndrome de abstinencia agudo en sujetos dependientes de opiáceos (16). Carece de otras acciones intrínsecas a parte de sus propiedades bloqueantes opiáceas. Por tratarse de un bloqueo competitivo, es potencialmente reversible. Sin embargo, superar un bloqueo completo de los receptores causado por la naltrexona mediante dosis muy altas de opiáceos conlleva la aparición de efectos impredecibles y peligrosos, pudiendo ocasionar una intoxicación aguda fatal.

Una dosis de 50 mg es suficiente para bloquear los efectos farmacológicos y subjetivos de los opiáceos, habiéndose mostrado que la naltrexona por vía oral a

dosis de 50, 100 y 150 mg bloquea de forma efectiva los efectos subjetivos y fisiológicos de la heroína durante 24, 48 y 72 horas, respectivamente (16). Por ello, la administración del fármaco puede ser, en un paciente estabilizado en el programa de mantenimiento, de tres veces por semana, con una dosificación de 100 mg los lunes y miércoles y de 150 mg los viernes, para alcanzar la dosis total recomendada de 350 mg/semana (17, 18).

La concentración plasmática mínima eficaz de naltrexona es de 1.7 ng/ml, mediante la cual se logra un bloqueo del 86.5% de los efectos de una dosis de 25 mg de heroína intravenosa. En terapia de mantenimiento se considera que los niveles plasmáticos de naltrexona deben mantenerse por encima de 2 ng/ml. (19).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LA NALTREXONA

La naltrexona presenta una absorción rápida y casi completa, tras la administración oral, cercana al 96%; sin embargo, experimenta un metabolismo de primer paso a nivel hepático de manera que entre el 5 y el 60% alcanza sin cambios la circulación sistémica (3, 20). El pico de las concentraciones plasmáticas de la naltrexona y de su principal metabolito activo, el 6-beta-naltrexol, se alcanzan aproximadamente a la hora de su administración (19, 21). Su metabolización se produce principal, pero no exclusivamente, a nivel hepático (20). La excreción se produce fundamentalmente por vía renal, siendo la vida media de eliminación tras su administración oral de 1.1-10.3 horas (3, 19).

Debido a su alta metabolización hepática y a que se ha observado un aumento de transaminasas en algunos pacientes, se ha sugerido el potencial hepatotóxico de la naltrexona, si bien no hay datos que lo confirmen a dosis terapéuticas (22). Se ha descrito la aparición de cambios significativos en la disponibilidad sistémica de naltrexona y del 6 beta-naltrexol en una muestra de pacientes con cirrosis hepática. Estas alteraciones parecen estar relacionadas con la gravedad de la alteración hepática (23).

EFFECTOS SECUNDARIOS, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES DE LA NALTREXONA

Efectos secundarios

A las dosis habituales la naltrexona es bien tolerada, causando habitualmente pocos efectos secundarios y por lo general leves, siendo las reacciones adversas graves infrecuentes. El efecto adverso más común es la náusea y se puede eliminar evitando tomarla con el estómago vacío. Otras reacciones adversas que

pueden aparecer durante el tratamiento con naltrexona incluyen (16, 22, 24): dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, dolores músculo-articulares, cefaleas, vértigos, fatiga, nerviosismo, inquietud, irritabilidad o incluso ansiedad, y trastornos del sueño que pueden incluir tanto somnolencia como dificultad para conciliar el sueño, erupciones cutáneas, y eyaculación retardada. La mayoría de estos efectos adversos suelen desaparecer a las semanas de iniciar el tratamiento. Se recomienda no sobrepasar una dosis diaria de 150 mg, ya que se ha observado una incidencia superior de efectos secundarios (25).

Contraindicaciones

La naltrexona está contraindicada en pacientes embarazadas o con riesgo de embarazo por su posible potencial teratogénico. También está contraindicada en individuos con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y/o hepatitis aguda, debido a que la naltrexona es ampliamente metabolizada en el hígado y eliminada principalmente por orina. Por ello se recomiendan controles analíticos regulares de función hepática durante el tratamiento (16, 24). Así mismo, la naltrexona no debe ser administrada a pacientes que estén tomando fármacos opiáceos, ni a sujetos con dependencia actual a opiáceos, o que no hayan superado el test de naloxona, ya que la administración de naltrexona puede desencadenar un síndrome de abstinencia en sujetos adictos a opiáceos, con síntomas que pueden presentarse desde los 5 primeros minutos hasta 48 horas después.

Interacciones

Los pacientes que están tomando naltrexona deben tener precaución con medicamentos que contengan opiáceos, como es el caso de determinadas preparaciones para el resfriado, ciertos antitusígenos, antidiarreicos y analgésicos opiáceos, ya que éstos no tendrán efecto. También habrá que tener precaución en la administración de naltrexona junto con otros fármacos con potencial toxicidad hepática (24).

En relación con las interacciones farmacológicas de la naltrexona cabe destacar un estudio publicado recientemente llevado a cabo en cultivos de linfocitos (12). En dicho estudio, se describe que la naltrexona potenciaba la actividad antiretroviral de dos fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la zidovudina y el indinavir en 2-3 veces. Esto podría tener repercusiones importantes en la población de dependientes a opiáceos que presenta una alta tasa de infección por el VIH.

LA NALTREXONA EN LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE RECAÍDAS PARA LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

La naltrexona presenta un mecanismo de acción claro con una marcada capacidad de bloquear los receptores opiáceos de forma completa a dosis de 50 mg/día. Si consideramos además que presenta unas indicaciones teóricamente muy concretas, una cómoda posología, un buen perfil de efectos secundarios, y teniendo en cuenta que carece de capacidad de generar abuso, debería suponer un tratamiento ideal para pacientes con dependencia de opiáceos. Para poner en perspectiva el potencial terapéutico de la naltrexona valoremos los tratamientos farmacológicos que hay en la actualidad para el tratamiento de la dependencia de otras sustancias y particularmente para la cocaína, en la que múltiples estudios se han centrado en la búsqueda de fármacos antagonistas. Sin embargo, tal como se ha mencionado, la utilización de la naltrexona para la dependencia de opiáceos en la práctica clínica ha permanecido bastante limitada (13, 14). Esto se debe en parte a los problemas de adherencia terapéutica y cumplimiento de la medicación en los programas de mantenimiento con naltrexona. De hecho, se ha descrito que aproximadamente un 40% de pacientes abandonan el tratamiento con naltrexona durante el primer mes, y un 60% se han dejado el tratamiento a los 3 meses de haberlo iniciado (26). Así mismo, se han observado tasas de retención en programas con antagonistas inferiores al 20% al año de seguimiento, cifras que no son superiores a las observadas con placebo o en programas libre de drogas (27, 28, 29).

LIMITACIONES DE LA NALTREXONA EN PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO

Si la naltrexona es un tratamiento con tantas ventajas clínicas, entonces ¿cuáles son las razones que explican su reducida utilización en la práctica clínica? En primer lugar hay que tener en cuenta la necesidad de requerir un período libre de drogas desde el último consumo de un opiáceo cuya duración dependerá de las características clínicas del paciente y en especial del tipo de sustancia opiácea. Por lo general oscilará entre 5-7 días en el caso de que el opiáceo consumido fuese la heroína, 7-10 días en el de la metadona, o incluso más en el caso de otros opiáceos. Con el fin de evitar los abandonos terapéuticos y las recaídas durante este período crítico es necesario planificar la desintoxicación y la inducción para lograr una transición cómoda y rápida al tratamiento con naltrexona, debiendo tener particular atención a los síntomas de abstinencia prolongados, que son más frecuentes en pacientes que proceden de programas de mantenimiento con metadona por su mayor vida media (25, 30). Sin embargo, estos períodos de

transición pueden acortarse mediante pautas de desintoxicación específicas (18, 31).

Otro aspecto que sin duda contribuye a la poca popularidad de los programas de naltrexona es el hecho de que carece de efectos reforzantes. De hecho, eliminan, sin reemplazarlo, los potentes efectos reforzantes experimentados por el opiáceo. En este sentido cabe señalar que mientras que en el caso de la dependencia de alcohol la naltrexona parece provocar una reducción del "craving" o deseo de beber, en la dependencia de opiáceos, el fármaco no parece tener ningún efecto sobre el "craving" (13, 32). Así mismo, la naltrexona carece de propiedades reforzantes negativas cuando el tratamiento se suspende de forma prematura, al contrario de la suspensión brusca de la metadona que se asocia a síntomas de abstinencia. Por otro lado, la naltrexona se ha asociado en ocasiones a sensaciones de tipo disfórico. En un estudio en el que se administró en condiciones doble ciego una dosis única de 50 mg de naltrexona o placebo a 8 voluntarios sanos, los sujetos no sólo fueron capaces de identificar cuando habían recibido el fármaco o el placebo, sino que además describieron los efectos de la naltrexona como disfóricos (33).

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA EFICACIA DE LOS PROGRAMAS CON NALTREXONA

En primer lugar, con el fin de mejorar las tasas de cumplimiento de la medicación en los programas de mantenimiento con naltrexona mantener un buen seguimiento del paciente, con el fin de abordar cualquier aspecto relacionado con el tratamiento, en general, o con el fármaco, en particular. En ocasiones puede ser necesario supervisar la toma de la medicación, ya sea por un familiar u otra persona allegada al paciente, o por el propio personal sanitario. Así mismo, puede ser útil realizar frecuentes controles toxicológicos de orina para detectar el consumo de opiáceos u otras sustancias (34). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la abstinencia completa a todas las sustancias no se asocia necesariamente con una mejor respuesta terapéutica global de los pacientes en tratamiento con naltrexona. De hecho, se ha sugerido que aquellos pacientes que presentan consumos esporádicos de cannabis, cocaína o benzodiazepinas presentarían una mejor evolución clínica (35). Esto a su vez apoyaría un abordaje de reducción de daños en relación con el consumo de otras sustancias en pacientes en mantenimiento con naltrexona, en lugar de un planteamiento más conservador.

Otro aspecto a tener en cuenta es la correcta selección de los pacientes que inician el programa de mantenimiento con naltrexona parece incidir directamente en las tasas de retención en dicho programa, tal como ocurre con otros abordajes terapéuticos. Diversos estudios sugieren que la administración de este antagonista opiáceo parece ser más eficaz en individuos con alto nivel de motivación para la abstinencia. También se ha observado que determinadas subpoblaciones de adictos podrían beneficiarse mejor de los tratamientos con naltrexona, como es el caso de profesionales sanitarios con dependencia de opiáceos, sujetos con empleo estable, pacientes con muy buen apoyo familiar, pacientes con una corta evolución en la dependencia de opiáceos, individuos con reciente recaídas tras largo período de abstinencia, o pacientes que han salido o permanecen en instituciones terapéuticas protegidas, como son hospitales, cárceles o comunidades terapéuticas (30, 36, 37). Es posible que la existencia de consecuencias aversivas, como puede ser el regreso a prisión o la pérdida de la colegiación, si se suspende el tratamiento la que probablemente ayude a explicar la mejor retención terapéutica en pacientes reclusos o en personal sanitario, respectivamente (14, 36, 38).

Tal y como ocurre con otros tratamientos farmacológicos, las tasas de retención en los programas de mantenimiento con antagonistas también pueden mejorarse cuando la administración de naltrexona se combina con terapias psicosociales. Sin embargo, son pocos los estudios randomizados que han intentado evaluar que abordajes psicológicos en combinación con la naltrexona puedan conllevar mejores resultados terapéuticos. De hecho, durante algún tiempo se planteó que la utilidad del apoyo psicológico para el paciente en programas con antagonistas era muy limitada (39). Varios estudios han intentado evaluar la eficacia de programas en los que la naltrexona se asociaba a un programa conductual en la que la discontinuación de la toma del antagonista conllevaba un refuerzo negativo mediante la instauración de una serie de contingencias negativas como los mencionados programas con médicos enfermos en los que el abandono de la medicación debía conllevar la pérdida de la colegiación (38) o en el caso de pacientes con problemas legales el ingreso en prisión (30, 36, 38). El problema radica en que el efecto evitador del consumo ante el riesgo de un castigo puede tender a desaparecer tras la finalización del contrato terapéutico (14).

Basado también en una abordaje conductual, diversos estudios aleatorizados recientes han intentado evaluar si el cumplimiento terapéutico podría mejorar mediante un programa de contrato de contingencias, en función del cual el paciente se podía beneficiar de una serie de incentivos positivos de tipo monetario si cumplía con medidas tales como la toma supervisada de la naltrexona, análisis toxicológicos de orina regulares negativos, y asistencia a terapia grupal o individual de orientación cognitivo-conductual (35, 40, 41). Todos estos estudios coinciden en mostrar que comparados con el grupo que sólo recibió la naltrexona, el grupo

que además recibió el refuerzo positivo a través del contrato de contingencias presentaba mejores tasas de retención en el programa y de cumplimiento con el mismo, así como mayores tasas de abstinencia. Por lo tanto, la inclusión de la administración de la naltrexona dentro de un programa con elementos conductuales y cognitivos puede mejorar la eficacia de este abordaje terapéutico en pacientes dependientes de opiáceos.

Por otro lado, se ha observado en varios estudios abiertos y aleatorizados que la administración simultánea de naltrexona con otros fármacos, como es el caso de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, puede ayudar a aumentar la retención en programas de mantenimiento con naltrexona (42, 43).

CONCLUSIONES

La naltrexona no es eficaz cuando se prescribe el fármaco en ausencia de un programa de deshabituación o rehabilitación estructurado. Como parte de un programa estructurado, la naltrexona parece ser eficaz, particularmente en grupos de pacientes específicos con alta motivación o con un buen apoyo familiar. Por lo tanto, una evolución favorable requiere una relación terapéutica positiva, la monitorización cuidadosa del cumplimiento con la medicación y la utilización de intervenciones psicosociales adecuadas. Son necesarios nuevos estudios que permitan evaluar la eficacia de los programas de deshabituación en la que naltrexona se asocia a otras intervenciones psicológicas o psicofarmacológicas, así como en diversas poblaciones de pacientes dependientes de opiáceos. De hecho, una revisión realizada por el grupo Cochrane concluyó que partir de los estudios existentes hasta la fecha no hay datos que permitan evaluar debidamente los programas de mantenimiento con naltrexona (30).

BIBLIOGRAFÍA

1. Santo-Domingo J. Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras dependencias. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2000.
2. Wickler A. The theoretical basis of narcotic addiction treatment with narcotic antagonists. NIDA Res Monogr 1976; 9: 119-22.
3. Kleber HD, Kosten TR, Gaspari J, Topazian M. [Nontolerance to the opioid antagonism of naltrexone](#). Biol Psychiatry 1985; 20: 66-72.

4. García-Alonso F, Gutiérrez M, San L, Bedate J, Forteza Rei, J, Rodríguez Artajejo F et al. [A multicentre study to introduce naltrexone for opiate dependence in Spain.](#) Drug Alcohol Depend 1989; 23: 117-21.
5. Marrazzi MA, Bacon JP, Kinzie J, Luby ED. [Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa.](#) Int Clin Psychopharmacol 1995; 10: 163-72.
6. Casner JA, Weinheimer B, Gualtieri CT. [Naltrexone and self-injurious behavior: a retrospective population study.](#) J Clin Psychopharmacol 1996; 16: 389-94.
7. Kim SW. [Opioid antagonists in the treatment of impulse-control disorders.](#) J Clin Psychiatry 1998; 59: 159-64.
8. Petry NM, Armentano C. [Prevalence, assessment, and treatment of pathological gambling: a review.](#) Psychiatric Serv 1999; 50: 1021-7.
9. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. [Naltrexone effects on short-term and long-term smoking cessation.](#) J Addict Dis 1999; 18: 31-40.
10. Fudala PJ, Helshman SJ, Henningfield JE, Johnson RE. [Human pharmacology and abuse potential of nalmefene.](#) Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 300-6.
11. Gal TJ, Difazio CA, Cosmo A, Dixon R. [Prolonged blockade of opioid effect with oral nalmefene.](#) Clin Pharmacol Ther 1986; 40: 537-42.
12. Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, Ritvo EC, Cutler RB. [A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence.](#) Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 719-24.
13. Litten RZ, Allen JP. [Medications for alcohol, illicit drug, and tobacco dependence. An update of research findings.](#) J Subst Abuse Treat 1999; 16: 105-12.
14. Rounsaville BJ. Can psychotherapy rescue naltrexone treatment of opioid addiction? NIDA Res Monogr 1995; 150: 37-52.
15. Tempel A, Zurkin RS, Gardner EL. Supersensitivity of brain opiate receptor subtypes after chronic naltrexone treatment. Life Sci 1982; 31: 1401-4.
16. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. [A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence.](#) Drugs 1988; 35: 192-213.
17. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. Am J Psychiatry 1995; 152 Supl 1: 1-59.
18. San L, Torrens M, Tato J, Castillo C. Nuevos tratamientos de desintoxicación en la dependencia de opioides. Psiquiatr Biol 1995; 2:119-124.

19. Verebey K, Volavka J, Mule SJ, Resnick RB. [Naltrexone: disposition, metabolism and effects after acute and chronic dosing.](#) Clin Pharmacol Ther 1976; 20: 315-328.
20. Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. [Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration.](#) Drug Metab Dispos 1981; 9: 369-375.
21. Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, Schary WL, Whitney CC. [Bioequivalence, dose-proportionality and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration.](#) J Clin Psychiatry 1984; 45: 15-19.
22. Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. [A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence.](#) Drug Saf 1996; 15: 274-82.
23. Bertolotti M, Ferrari A, Vitale G, Stefani M, Trenti T, Loria P et al. [Effect of liver cirrhosis on the systemic availability of naltrexone in humans.](#) J Hepatol 1997; 27: 505-11.
24. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. [The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group.](#) Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1130-5.
25. Iszczor JA, Weddington W. Treatment of opioid dependence. En: Miller NS, Gold MS, Smith DE. Manual of Therapeutics for Addictions. New York: Wiley-Liss; 1997: 111-22.
26. Greenstein RA, Fudala PJ, O'Brien CP. Alternative pharmacotherapies for opiate addiction. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. Comprehensive Textbook of Substance Abuse. 3rd ed. New York: Williams & Wilkins; 1997: 415-25.
27. Fram DH, Marmo J, Holden R. [Naltrexone treatment—the problem of patient acceptance.](#) J Subst Abuse Treat 1989; 6: 119-22.
28. San L, Pomarol G, Peri JM, Ollé JM, Camí J. [Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts.](#) Br J Addict 1991; 86: 983-990.
29. D'Ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F, Bargagli AM. [Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage.](#) Drug Alcohol Depend 1998; 52: 167-71.
30. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. [Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence.](#) Cochrane Database Syst Rev 2001; 4: CD001333.
31. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M et al. [Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance.](#) J Subst Abuse Treat 2000; 18: 185-191.

32. O'Malley S, Croop RS, Wroblewski JM, Labriola DF, Volpicelli JR. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: A combined analysis of two trials. *Psychiatr Ann* 1995; 25: 681-8.
33. Mendelson JH, Ellinboe J, Keuhle JC, Mello NK. Effects of naltrexone on mood and neuroendocrine function in normal adult males. *Psychoneuroendocrinology* 1979; 3: 231-6.
34. Law F, Nutt DJ. Drugs used in the treatment of the addictions. En: Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen NC. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 1337-42.
35. Church SH, Rothenberg JL, Sullivan MA, Bornstein G, Nunes EV. [Concurrent substance use and outcome in combined behavioral and naltrexone therapy for opiate dependence](#). *Am J Drug Alcohol Abuse* 2001; 27: 441-452.
36. Ling W, Wesson DR. [Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: a collaborative private practice experience](#). *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 46-8.
37. Lorenzo P, Ladero J, Leza JC, Lizasoain I. Opiáceos. En: *Drogodependencia*. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA; 1999. p. 47-112.
38. Washton AM, Pottash AC, Gold MS. [Naltrexone in addicted business executives and physicians](#). *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 39-41.
39. Rousanville BJ, Kleber HD. [Psychotherapy/counseling for opiate addicts: strategies for use in different treatment settings](#). *Int J Addict* 1985; 20: 869-96.
40. Carroll KM, Ball SA, Nich C, et al. Targetting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence. Efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 755-61.
41. Preston KL, Silverman K, Umbricht A, DeJesus A, Montoya ID, Schuster CR. [Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management](#). *Drug Alcohol Depend* 1999; 54: 127-35.
42. Landabaso MA, Iraurgi I, Jimenez-Lerma JM, Sanz J, Fernandez de Corres B, Araluce K, Calle R, Gutierrez-Fraile M. [A randomized trial of adding fluoxetine to a naltrexone treatment programme for heroin addicts](#). *Addiction* 1998; 93: 739-44.
43. Maremmani I, Zolesi O, Daini L, Castrogiovanni P, Tagliamonte A. Fluoxetine improves outcome in addicted patients treated with opioid antagonists. *Am J Addict* 1995; 4: 267-71.